

Kan supplementering med zink förbättra insulinkänsligheten hos gravida kvinnor med insulinresistens?

En systematisk översiktsartikel

Jessica Christofferson och Louise Svensson

Självständigt arbete i klinisk nutrition 15 hp

Dietistprogrammet 180/240 hp

Handledare: Frode Slinde

Examinator: Anna Winkvist

2016-05-25

Sahlgrenska akademien



GÖTEBORGS UNIVERSITET

Sammanfattning

Titel:	Kan supplementering med zink förbättra insulinkänsligheten hos gravida kvinnor med insulinresistens? En systematisk översiktsartikel
Författare:	Jessica Christofferson och Louise Svensson
Handledare:	Frode Slinde
Examinator:	Anna Winkvist
Linje:	Dietistprogrammet, 180/240 hp
Typ av arbete:	Självständigt arbete i klinisk nutrition, 15 hp
Datum:	2016-05-25

Bakgrund: Graviditetsdiabetes är en typ av diabetes som uppkommer under graviditet.

Graviditetsdiabetes definieras som glukosintolerans och liknar diabetes mellitus typ 2. Det yttrar sig oftast i tredje trimestern då metabola förändringar sker för att möta mamma och barnets nutritionella behov. Komplikationer både under och efter graviditet kan uppstå hos både mamma och barn. I studier har man sett att zink kan ha en gynnsam effekt på insulinkänsligheten hos personer med diabetes.

Syfte: Syftet med denna litteraturöversikt är att undersöka om tillskott med zink kan förbättra insulinkänsligheten hos gravida kvinnor med graviditetsdiabetes eller pre-diabetes (impaired glucose tolerance).

Sökväg: Tre databaser användes för litteratursökning; Pubmed, Scopus och Cochrane. Sökorden som användes var diabetes, gestational (MeSH), zinc (MeSH) och "zinc supplementation".

Urvalskriterier: Inklusionskriterier var RCT, artiklar på engelska, supplementering med zink, gravida kvinnor med graviditetsdiabetes eller pre-diabetes (impaired glucose tolerance) och humanstudier. Exklusionskriterier var intag av zink från livsmedel.

Datainsamling och analys: Tre studier granskades med hjälp av "Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier" skriven av SBU. Med hjälp av Göteborgs universitets mall "Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE" evidensgraderades de valda effektmåten.

Resultat: En studie visade en signifikant förbättring av insulinkänsligheten, en studie visade att kvinnorna i interventionsgruppen behövde medicineras mindre med insulin jämfört med kontrollgruppen. En studie visade inte någon signifikant skillnad i insulinkänslighet inom grupperna.

Slutsats: Det finns måttlig (+++) evidens för att zinksupplementering förbättrar insulinkänsligheten hos kvinnor med insulinresistens, samt ett lågt (++) vetenskapligt underlag för att zinksupplementering minskar medicinering av insulin hos gravida kvinnor med insulinresistens.

Nyckelord: Graviditetsdiabetes, zink och zinksupplementering

Abstract

Title: Does supplementation with zinc improve the insulinsensitivity in pregnant women with insulinresistance?
A systematic review
Author: Jessica Christofferson och Louise Svensson
Supervisor: Frode Slinde
Examiner: Anna Winkvist
Programme: Programme in dietetics, 180/240 ECTS
Type of paper: Bachelor's thesis in clinical nutrition, 15 hp
Date: May 25, 2016

Background: Gestational diabetes is a type of diabetes generated during pregnancy. Gestational diabetes defined as an intolerance of glucose and is similar to type 2 diabetes mellitus. It is usually manifested in the third trimester when metabolic changes upcomes to meet mother and childs needs of nutrition. Complications of mother and child both during and after pregnancy may occur. Articles have shown that zinc may have a favorable effect of the insulin sensitivity in people with diabetes.

Objektive: The aim of this systematic review is to examine if supplements with zinc can improve insulin sensitivity in women with gestational diabetes or IGT.

Search strategy: The literature searches were performed in three databases; Pubmed, Scopus and Cochrane using the search terms diabetes, gestational (MeSH), zinc (MeSH) and "zinc supplementation".

Selection criteria: Inclusion criteria were RCTs, articles in English, supplementation with zinc, pregnant women with gestational diabetes or IGT and human studies. Exclusion criteria were intake of zinc from food.

Data collection and analysis: Three articles where chosen and were reviewed with SBU's "Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier". The selected endpoints evidence was graded using the University of Gothenburg template "Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE".

Main results: One study showed a significant improvement in insulin sensitivity and one study showed that women in the intervention group needed less medication with insulin. One study showed no significant difference in insulin sensitivity within groups.

Conclusions: There is moderately (+++) evidence that zinc supplementations improves insulin sensitivity in pregnant women with insulinresistance and a low (++) evidence that zincsupplementation reduce medication of insulin in pregnant women with insulinresistance.

Keywords: Gestational diabetes, zinc and zinc supplementation

Ordlista

Ateroskleros = Åderförkalkning

Fosforylering = Process som sker i nästan alla celler för att bilda energi till cellens processer

Glykemiskt index (GI) = Mått för att mäta hur snabbt och hur länge blodsockernivån påverkas efter att man ätit ett visst livsmedel

Glykemisk kontroll = Hålla blodsockret inom vissa referensvärden

HOMA-B = Homeostatisk modell för betacellsfunktion

HOMA-IR = Homeostatisk modell för värdering av insulinresistens

Hyperbilirubinemi = Förhöjda nivåer av bilirubin i blodet

Hyperinsulinemi = Tillstånd då insulinkoncentrationen är förhöjd i blodet

Hypokalcemi = Tillstånd med för låg kalciumhalt i blodet

Neonatal hypoglykemi = För tidigt födda med låga blodsockervärden

Polycytemi = För många röda blodkroppar i blodet som ökar risk för blodpropp eller blödningar

QUICKI = Kvantitativt insulinkänslighetsindex

Förkortningar

IGT = Nedsatt glukostolerans

ITT = Intention to treat

OGTT = Oral glucose tolerance test. Oralt glukostoleranstest

RCT = Randomiserad kontrollerad studie

RDS = Respiratory distress syndrome. Andningsstörning som drabbar för tidigt födda barn

SBU= Statens beredning för medicinsk utvärdering

UL= Upper level. Övre gräns

Innehåll

1. Introduktion	6
1.1 Bakgrund	6
1.1.1 Graviditet, nedsatt glukostolerans (IGT) och diabetes.....	6
1.1.2 Zink	7
1.1.3 Zink och insulinkänslighet.....	8
1.2 Problemformulering.....	9
1.3 Syfte	9
1.4 Frågeställning	9
2. Metod	9
2.1 Inklusion- och exklusionskriterier.....	9
2.2 Datainsamlingsmetod	9
2.3 Databearbetning.....	11
2.4 Kvalitetsgranskning och analys.....	11
3. Resultat.....	12
3.1 Enskilda studiers resultat och kvalitet.....	12
3.1.1 Karamali et al. (2015)	12
3.1.2 Roshanravan et al. (2014).....	13
3.1.3 Behrashi et al. (2011).....	14
3.2 Evidensgradering.....	16
4. Diskussion	17
4.1 Metoddiskussion.....	17
4.2 Resultatdiskussion	17
4.4 Miljö och etik.....	19
5. Slutsats	20
6. Referenser	21

1. Introduktion

1.1 Bakgrund

1.1.1 Graviditet, nedsatt glukostolerans (IGT) och diabetes

Graviditetsdiabetes är en typ av diabetes som uppkommer under graviditet. De som har diabetes mellitus typ 1 eller typ 2 räknas inte in bland dessa (1). Graviditetsdiabetes definieras som glukosintolerans och liknar diabetes mellitus typ 2. Det yttrar sig oftast i tredje trimestern (1) då metabola förändringar sker för att möta mamman och barnets nutritionella behov. Hos de kvinnor som inte kan producera tillräckligt med insulin inträffar graviditetsdiabetes vilket medför förändringar i kolhydrat-, protein-, och fettmetabolismen (2). Efter graviditet får de flesta kvinnor tillbaka normalt plasmaglukos (3).

Screening och diagnostik av graviditetsdiabetes skiljer sig åt i landet. Socialstyrelsen beskriver två olika sätt att gå tillväga för att screena kvinnor för graviditetsdiabetes (1). Det ena sättet är att erbjuda glukosbelastningstest till kvinnor med ökad risk för hyperglykemi. Detta baseras på riskfaktorer som beskrivs senare i bakgrunden och mätningar under graviditet (1). Det andra sättet är att erbjuda glukosbelastning till alla gravida kvinnor, då i graviditetsvecka 24-28 (1).

Gränsvärden vid glukosbelastning (OGTT) för graviditetsdiabetes enligt Socialstyrelsen för hälso- och sjukvård i Sverige är följande (1):

Fastande	$\geq 5,1$ mmol/l plasmaglukos
1 timme efter 75 g glukosbelastning	$\geq 10,0$ mmol/l plasmaglukos
2 timmar efter 75 g glukosbelastning	$\geq 8,5$ mmol/l plasmaglukos

Kvinnorna måste uppfylla en eller flera av ovanstående kriterier för att diagnostiseras med graviditetsdiabetes (1). OGTT är ett oralt glukostoleranstest för att påvisa glukosintolerans (4).

Nedsatt glukostolerans (IGT) under graviditet är en mildare form av en glukosmetabol störning med försämrad insulinkänslighet. Kvinnor med IGT har en ökad benägenhet att utveckla graviditetsdiabetes (5).

Gränsvärden vid glukosbelastning för nedsatt glukostolerans (IGT) (4):

2 timmar efter 75 g glukosbelastning	$\geq 7,8$ mmol/l och $< 11,1$ mmol/l plasmaglukos
--------------------------------------	--

Riskfaktorer för att insjukna i graviditetsdiabetes är BMI > 30 kg/m², fött ett för stort barn ($\geq 4,5$ kg) vid tidigare graviditet, haft graviditetsdiabetes vid tidigare graviditet eller om det finns diabetes i släkten (6).

Graviditetsdiabetes kan öka komplikationer för både mamman och barnet (7). När mamman har ett förhöjt blodsockervärde leder det till att barnet också exponeras för det höga värdet (8). Detta i sin tur gör att barnets insulinproduktion ökar. Det kan göra att barnet föds för stort och att barnet kan ha hyperinsulinemi, neonatal hypoglykemi, hyperbilirubinemi, hypokalcemi, andningsstörning (RDS) och polycytemi vid födseln. Det har visats att barn som föds för stora har en större risk att drabbas av det metabola syndromet senare i livet (9). I Benhalima et al. (7) visas det att barnet som vuxen också kan få nedsatt betacellsfunktion. Komplikationer som kan förekomma hos mamman som utvecklar graviditetsdiabetes är tidig ateroskleros, insjukna i diabetes typ 2 senare i livet och insjuknande i hjärt- och kärlsjukdomar. Graviditetsdiabetes kan också leda till en ökad risk för kejsarsnitt, havandeskapsförgiftning och högt blodtryck (7, 8).

Prevalensen för kvinnor att insjukna i graviditetsdiabetes varierar i Sverige mellan 0,8-2,3 % (10). Flera studier som gjorts visar dock på att prevalensen avseende graviditetsdiabetes varierar stort mellan olika mödravårdsområden och landsting runt om i landet (10). Prevalensen av graviditetsdiabetes i världen varierar mellan 3-10% och detta tros öka (11).

Idag behandlas kvinnor som fått diagnosen graviditetsdiabetes med kostråd, fysisk aktivitet och eventuellt medicinering med insulin (1). I "Gränsvärden vid graviditetsdiabetes" skriven av Socialstyrelsen kan man läsa om i vilken ordning behandlingarna prioriteras. Kostråd och fysisk aktivitet prioriteras alltid först och därefter eventuellt tillägg av insulinbehandling. Efter att barnet fötts erbjuds mamman hjälp att åtgärda ohälsosamma levnadsvanor oavsett om mamman har tillfrisknat eller inte (1). Då mamman har en ökad risk att insjukna i diabetes typ 2 senare i livet är detta en enkel åtgärd i förebyggande syfte (1).

1.1.2 Zink

Zink är ett mineral som har många viktiga funktioner i kroppen. Det har en viktig roll i vårt immunsystem och i DNA-syntesen (12). Zink är också en viktig komponent i mer än 200 olika enzymer (12) och spelar en viktig roll för hormonlagring (13). Hos en vuxen person finns det totalt 2-3 g zink, där två tredjedelar finns i musklerna och en tredjedel i skelettet (14). Zink är som många andra spårelement en jon som finns primärt intracellulärt (15). Av all zink som finns i kroppen, ses endast 0,1 % i plasma. Detta är det vanligaste måttet att mäta zinkstatus (15).

Zink absorberas i övre delen av tunntarmen, både genom en process som kräver energi och via en passiv diffusion (15). Absorptionen av zink beror på zink i kosten, kroppens zinkstatus och kostens hämmande och stimulerade beståndsdelar (15). Ju mer zink man äter, desto mer absorberar kroppen (15). Människokroppen kan inte producera zink själv och har inget typiskt zinkförråd, men förekomsten av brist på mineralet är mycket ovanligt (12, 15). Djurstudier tyder dock på att zink som finns i skelettet kan omstruktureras och tas omhand vid tillstånd då man har ett högre zinkbehov, som t.ex. vid graviditet (15). Under graviditet ökar plasmavolymen och det leder till lägre zinknivåer i kroppen (15).

Vanliga livsmedelkällor till zink är kött, mjölk, mejeriprodukter och fullkornsprodukter. I de nordiska länderna är medelintaget av zink från kosten 12-14 mg då man räknat på ett energiintag på 2400 kcal (14).

1.1.3 Zink och insulinkänslighet

Insulin produceras av betacellerna som ett förstadie till insulin (proinsulin). Proinsulin klyvs till två peptidkedjor, alfa och beta (16). Dessa hålls ihop med hjälp av disulfidbryggor och detta är en insulinmonomer (16). I betacellerna lagras insulinet som hexamerer där två stycken zinkjoner gör insulinkomplexet stabilare (17). När insulinet sedan kommer ut i blodbanan löses hexamererna upp, troligen på grund av ett högre PH-värde i blodet och lägre koncentration av zinkjoner (17).

Zink skyddar kroppens celler i pankreas och insulinet från fria radikaler (18). Det har visat sig vara effektivt för insulinproduktionen, kroppens insulinförråd och insulinutsöndring (13). Det tyder på att zink har en roll i fosforylering av insulin. Denna tyrosinfosforylering av insulinreceptorn är den viktiga omkopplaren som gör att insulinberoende signaler aktiveras (19). Zink har också en betydelse i insulinsyntesen och effekten av insulin (14). I studier har man sett att när zinkkoncentrationerna minskar i kroppen sker det samtidigt en minskning av insulinfrisättningen och insulinkänsligheten (16).

Det finns olika sätt att mäta insulinkänslighet. HOMA är ett mått som mäter funktion i betacellerna och insulinresistens (IR) från plasmaglukos och insulinkoncentration eller c-peptidskoncentration (20). QUICKI är en matematisk formel som beräknar fastblodglukos och plasmainsulinkoncentrationer (21). Den ger ett tillförlitligt index för insulinkänsligheten (21).

Som beskrivs ovan har zink en betydande roll i insulinsyntesen och insulineffekten. Det har visats att hyperglykemi från typ 1 eller typ 2 diabetes orsakar viktiga zinkförluster från kroppen (16). Dessa förluster kan förvärra sjukdomen, men zinkminskningen orsakar troligen inte uppkomsten av diabetes mellitus. Förlusterna kan dock vara en bidragande faktor (16). Samband mellan lägre zinkkoncentrationer och en minskning i insulinfrisättning och insulinkänslighet har visats (16).

I Kelishadi et al. (22) supplementerades barn som var i förpubertet och som hade fetma med 20 mg zink i åtta veckor. Detta visade sig ha positiva effekter på insulinresistens hos barnen i jämförelse med kontrollgruppen (22). I de två metanalyserna Captop et al. (23) och Jayawardena et al. (24) visades positiva effekter på glykemisk kontroll hos personer med diabetes mellitus typ 2 efter zinksupplementering. När man i Seet et al. (25) undersökte om zinksupplementering hos personer med diabetes mellitus typ 2 hade någon effekt på insulinkänslighet fann man varken effekter på glukos- eller insulinnivåer efter tre månaders intervention. I Jansen et al. (26) har man sett positiva effekter av zinksupplementering på glykemisk kontroll hos både djur och människor med diabetes mellitus typ 1 eller typ 2. Denna studie nämner att det krävs mer forskning för att fastställa vilken dos som är optimal för behandling (26).

Ovanstående resonemang visar att det är oklart om zink kan öka insulinkänsligheten, men det står klart att detta spårelement har en betydande mekanism i insulinmetabolismen (13).

1.2 Problemformulering

Förhöjda blodsockervärden vid graviditet innebär risker för både mamman och barnet. Den gravida kvinnan har exempelvis en ökad risk att insjukna i diabetes typ 2 senare i livet och barnet riskerar att födas för stort. Detta kan leda till komplikationer vid förlossningen (27). Om supplementering med zink kan hjälpa gravida kvinnor med insulinresistens att förbättra insulinkänsligheten, skulle det vara ett enkelt hjälpmedel för att förebygga komplikationer hos mamman och barnet.

1.3 Syfte

Syftet med denna litteraturöversikt är att undersöka om tillskott med zink kan förbättra insulinkänsligheten hos gravida kvinnor med graviditetsdiabetes eller pre-diabetes för att förebygga framtida komplikationer hos mamman och barnet. Effektmåtteten insulinkänslighet och medicinering med insulin används för att undersöka nedanstående frågeställning.

1.4 Frågeställning

Leder supplementering med zink till att insulinkänsligheten hos gravida kvinnor med insulinresistens förbättras?

2. Metod

2.1 Inklusion- och exklusionskriterier

Inklusionskriterier i denna översiktsartikel var:

- RCT-studier
- Språk: engelska
- Gravida kvinnor med graviditetsdiabetes eller pre-diabetes (impaired glucose tolerance)
- Supplementering med zink
- Humanstudier

Exklusionskriterier i denna översiktsartikel var:

- Intag av zink från livsmedel

2.2 Datainsamlingsmetod

Sökningar genomfördes vid två tillfällen. Den första gjordes i mars 2016 och en kompletterande sökning gjordes i april 2016 med samma resultat (Tabell 1). Totalt utfördes 12 sökningar i tre databaser; Pubmed, Scopus och Cochrane. Sökorden som användes var diabetes, gestational (MeSH), zinc (MeSH) och "zinc supplementation". MeSH – termerna hittades på Karolinska institutets hemsida (28). I tabell 1 redovisas sökningarna och sökresultaten.

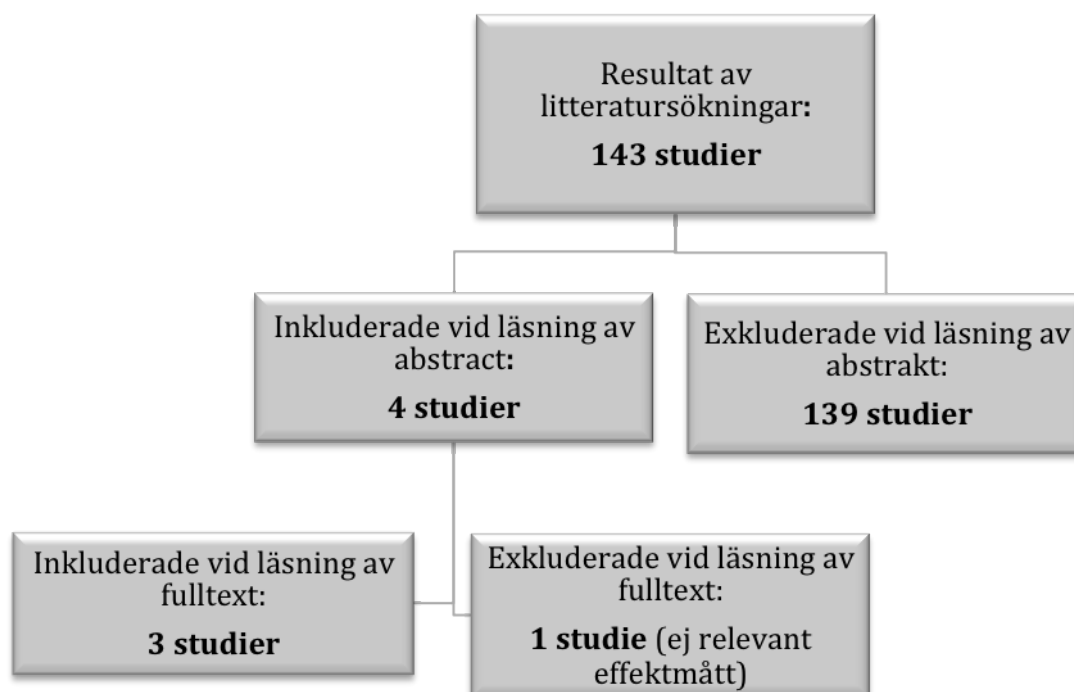
Tabell 1. Beskrivning av litteratursökningen.

Sökning	Databas	Datum	Sökord, fri sökning	Avgränsningar	Antal träffar	Antal utvalda artiklar	Referenser till utvalda artiklar
1.	Pubmed	16/3 och 7/4	Diabetes, gestational (MeSH) and zinc (MeSH)		39	3	Karamali et al (29) Roshhanravan et al (30) Karamali et al (31)
2.	Pubmed	16/3 och 7/4	Diabetes, gestational (MeSH) and "zinc supplementation"		3	3 (3)*	
3.	Scopus	16/3 och 7/4	Diabetes, gestational (MeSH) and zinc (MeSH)	Article	75	4 (3)*	Behrashi et al (32)
4.	Scopus	16/3 och 7/4	Diabetes, gestational (MeSH) and "zinc supplementation"	Article	5	4 (4)*	
5.	Cochrane	16/3 och 7/4	Diabetes, gestational (MeSH) and Zinc (MeSH)		5	3 (3)*	
6.	Cochrane	16/3 och 7/4	Diabetes, gestational (MeSH) and "zinc supplementation"		4	3 (3)*	

* Dubletter är inom parantes

2.3 Databearbetning

När data skulle samlas in lästes samtliga titlar vid första sökningen. Efter att ha läst både titlar och abstract exkluderades de studier som innehöll ovanstående exklusionskriterier. De utvalda artiklarna studerades noggrant för att vara säkra på att samtliga inklusions- och exklusionskriterier överensstämde. I de utvalda artiklarna studerades tidigare publicerade översiktsartiklar noggrant för att hitta studier som inte upptäckts i litteratursökningen. Den slutgiltiga sökningen resulterade i totalt fyra studier varav tre studier inkluderades i översiktsartikeln. Databearbetningen är beskriven enligt figur 1.



Figur 1. Flödesschema över urvalsprocessen

2.4 Kvalitetsgranskning och analys

Varje enskild artikel granskades först av två oberoende personer. Det gjordes en enskild bedömning av varje artikel med hjälp av "Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier" skriven av Statens beredning för medicinsk utvärdering, SBU (33). Här bedömdes risken för systematiska fel för följande bias: Selektion, behandling, bedömning, bortfall, rapportering och intressekonflikter.

Efter den enskilda granskningen gjordes en sammanvägd bedömning av artiklarna för att mäta effektmåttens tillförlitlighet. Evidensstyrkan bedömdes med hjälp av ”Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE”, skriven av institutionen för medicin, Sahlgrenska akademien. Detta evidensformulär klassificerar evidensstyrkan hos samtliga artiklar från mycket låg (+) till hög (++++). RCT-studier börjar alltid på mycket hög evidens (++++). RCT-studier kan nedregleras beroende på kvalitet, överensstämmelse mellan studierna, överförbarhet, precision och publikationsbias. Observationsstudier börjar alltid på låg evidens (++) och kan både upp- och nedregleras beroende på kvalitet, överensstämmelse mellan studierna, överförbarhet, precision och publikationsbias.

3. Resultat

3.1 Enskilda studiers resultat och kvalitet

En sammanfattning av de granskade studiernas metod, resultat och studiekvalitet för utfallsmåttens insulinkänslighet och insulindosering redovisas i tabell 2. Studiekvaliteten bedömdes vara hög i en studie (29) och medelhög i två studier (30, 32).

3.1.1 Karamali et al. (2015)

”Zinc supplementation and the effects on metabolic status in gestational diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial” (29)

Syftet med studien var att undersöka om zinksupplementering har effekt på insulinresistens och blodlipider.

Studiedeltagarna bestod av 58 kvinnor med graviditetsdiabetes i åldrarna 18-40 år. Kvinnorna var gravida för första gången och var i graviditetsvecka 24-28. Diagnosen graviditetsdiabetes ställdes genom att göra en 75 gram glukosbelastning (OGTT) under två timmar. Studiedeltagarna randomiserades till interventions- eller kontrollgrupp. Interventionsgruppen supplementerades med 233 mg zinkglukonat (30 mg zink) i tablettform per dag, kontrollgruppen supplementerades med stärkelse i tablettform. Studielängden var sex veckor. Primärt effektmått var HOMA-IR som är en av de viktigaste variablerna hos kvinnor med graviditetsdiabetes för att mäta insulinkänsligheten. Blodprov togs före interventionens start och efter avslutad intervention. Kvinnorna fick kostråd om hälsosam mat med lågt glykemiskt index (GI), men ingen anpassad rådgivning.

Följsamheten kontrollerades genom att deltagarna fick återlämna de tomma tablettförpackningarna efter studiens avslut. Dessutom skickades sms varje dag till studiedeltagarna under interventionen för att de inte skulle glömma sina zinksupplement. Deltagarna fick också fylla i kost- och aktivitetsdagbok tre gånger under studietiden. Detta för att försäkra sig om att kosten inte ändrades under interventionen.

Resultat: Studiedeltagarna som fick zinksupplementering hade en signifikant högre zinkserum nivå än placebo ($P=0,03$). Interventionsgruppen hade reducerade fasteplasma

glukosvärden ($P=0,005$), HOMA-IR ($P=0,001$), HOMA- β ($P=0,01$) och ett förbättrat QUICKI ($P=0,004$). Slutsatsen var därför att behandling med 30 mg zink under sex veckor hade en fördelaktig effekt på fasteplasmaglukos och markörer för insulinresistens.

Studiekvalitet: Hög

Kvalitetsbedömning: De styrkor som fanns i studien baseras på att den var dubbelblindad och att följsamheten var mycket god i båda grupperna. Deltagarantalet var tillfredsställande genom en statistisk power beräkning. Utfallsmåtten var relevanta, dem redovisades på ett bra sätt och lämpliga metoder användes för att mäta och statistiskt analysera utfallet. Studien hade ett lågt bortfall. De som avbröt inkluderades ändå i den slutliga sammanvägningen baserat på ITT. Standardavvikelsen för HOMA- β var stor vilket var en svaghet i studien.

3.1.2 Roshanravan et al. (2014)

"Effect of zincsupplementation on insulinresistance, energy and macronutrients intakes in pregnant women with impaired glucose tolerance" (30)

Syftet med studien var att undersöka om zinksupplementering har någon effekt på plasmaglukosnivåer, insulinresistens, energi och intag av makronutrientier hos gravida kvinnor med nedsatt glukostolerans (IGT).

Antal deltagare i studien var 44 kvinnor med nedsatt glukostolerans. Kvinnornas medelålder var 30 år och randomiserades slumpmässigt till två grupper med 22 kvinnor i varje grupp. Interventionsgruppen supplementerades med 30 mg zinkglukonat (3,9 mg zink) i tablettform per dag och kontrollgruppen supplementerades med stärkelse i tablettform. Studielängden var åtta veckor.

Blodprov togs före interventionens start och efter avslutad intervention. Deltagarna fick kostråd av dietist och de ringdes upp av en forskare varje vecka för att säkerställa att de inte glömt ta sina piller. Dessutom fick studiedeltagarna besök i hemmet två gånger under studien och en 3-dagars matdagbok fylldes i både före och efter interventionen. Detta gjordes för att säkerställa att kvinnorna inte ändrade sin vanliga kost. Matdagböckerna analyserades i ett kost- och näringsberäkningsprogram.

Resultat: Studien resulterade i att zinknivåerna ökade signifikant i interventionsgruppen ($P = 0,012$), men ingen statistisk signifikant skillnad i fasteplasmaglukos, insulinnivåer i plasma och HOMA-IR ($P \geq 0,05$) inom grupperna kunde ses.

Studiekvalitet: Medelhög

Kvalitetsbedömning: Bedömningen grundar sig på följande styrkor; grupperna var sammansatta på ett tillräckligt likartat sätt vilket också beskrevs väl i studien, lågt bortfall, inga obalanser i baslinjevariabler och validerade statistiska mått användes när resultatet analyserades. De svagheter som fanns i studien grundar sig på att författarna inte beskrev hur många studiedeltagare som skulle behöva vara med för att resultatet skulle vara tillförlitligt,

studien var enkelblindad och slutresultatet jämfördes bara inom grupperna och inte mellan dem. Dessutom var följsamheten i studien inte dokumenterad.

3.1.3 Behrashi et al. (2011)

"Effects of zinc supplementation on glycemic control and complications of gestational diabetes"(32)

Syftet med studien var att undersöka om zinksupplementering kan minska insulinmedicineringen, minska risken att föda ett för stort barn och för att få en bättre glykemisk kontroll hos kvinnor med graviditetsdiabetes.

Antal deltagare i studien var 60 kvinnor som var gravida för första gången. Diagnosen graviditetsdiabetes ställdes genom att göra en 100 gram glukosbelastning (OGTT) under tre timmar. Alla kvinnor i studien fick insulinbehandling. Deltagarna randomiserades slumpmässigt till två grupper med 30 stycken i varje grupp. Interventionsgruppen supplementerades med fem ml sockerlösning i flytande form innehållande 25 mg zinksulfat (5,7 mg zink) per dag och kontrollgruppen fick fem ml sockerlösning utan zink i flytande form per dag. Studielängden pågick från graviditetsvecka 32 fram till födseln (vecka 38 - 40). Blodprov togs både före interventionens start och efter avslutad intervention.

Resultat: Studien visade att medicinering av insulin ökade mindre i interventionsgruppen jämfört med kontrollgruppen vid zinksupplementering. Insulinkänsligheten mättes dock inte i studien.

Studiekvalite: Medelhög

Kvalitetsbedömning: Bedömningen grundar sig på följande styrkor; studien var dubbelblindad, inget bortfall, grupperna var sammansatta på ett tillräckligt likartat sätt vilket också beskrevs väl i studien, baslinjevariablerna var balanserade mellan grupperna och man använde validerade statistiska mått då resultatet analyserades. De svagheter som fanns i studien grundar sig på att författarna inte beskrev hur många studiedeltagare som skulle behöva vara med för att resultatet skulle vara tillförlitligt, det finns inget publicerat studieprotokoll och följsamheten i studien var inte dokumenterad.

Tabell 2. Beskrivning av studier

Publikation	Studiedesign	Studiepopulation	Intervention	Effektmått: Insulinkänslighet	Effektmått: Insulin dosering	Studiekvalitet
				Skillnad från baslinje	Skillnad från baslinje	
Karamali et al. 2015 (29) (Studien utfördes i Iran)	RCT	58 kvinnor med graviditetsdiabetes. 18-40 år och gravida i vecka 24-28	I: zinksupplementering, 233 mg zinkglukonat (30 mg zink) per dag i tablettform. K: Supplementering med stärkelsetabletter 6 veckor	HOMA-IR: I: -0,5 K: 1,5 P: 0,001 HOMA-β: I: -0,7 K: 26,5 P: 0,01 QUICKI: I: 0,01 K: -0,01 P: 0,004	-	Hög
Roshanravan et al. 2015 (30) (Studien utfördes i Iran)	RCT	44 gravida kvinnor med pre-diabetes (IGT) Medelålder 30 år	I: zinksupplementering, 30 mg zinkglukonat (3,9 mg zink) per dag i tablettform K: supplementering med stärkelsetabletter 8 veckor	HOMA-IR: I: -0,14 P: 0,354 K: 0,09 P: 0,401	-	Medelhög
Behrashi et al. 2011 (32) (Studien utfördes i Iran)	RCT	60 kvinnor med graviditetsdiabetes. Medelålder 28 år	I: zinksupplementering, 25 mg zinksulfat (5,7 mg zink) i en 5 ml sockerlösning K: supplementering med 5 ml sockerlösning utan zink Från graviditetsvecka 32 till födseln (vecka 38-40)	-	Insulindos: I: 8,76 K: 17,53 P: 0,001	Medelhög

I = intervention, K = kontrollgrupp, P = signifikansnivå

HOMA-IR = Homeostasis model assessment of insulinresistance, HOMA - β = homeostatic model assessment-Beta cell function, Quicki = Quantitative insulin sensitivity check index, Insulindos = Mängden medicinerad insulin

3.2 Evidensgradering

Det finns ett måttligt (+++) vetenskapligt underlag för att zinksupplementering förbättrar insulinkänsligheten hos kvinnor med insulinresistens samt ett lågt (++) vetenskapligt underlag för att zinksupplementering minskar medicinering av insulin hos gravida kvinnor med insulinresistens. Graderingen för båda effektmåten utgick från stark (++++) evidensstyrka.

Evidensen för effektmåttet insulinkänslighet baserades på två RCT-studier (29, 30). Evidensen för detta effektmått graderades till måttlig (+++). Skälen till att evidensen inte bedömdes som hög (++++) var att studierna ansågs ha vissa begränsningar i risk för bias, då en av studierna var enkelblindad (30), doseringen med zink skilde sig åt (29, 30) och det framgår inte i en studie hur följsamheten var (30). Överensstämmelse mellan studierna bedömdes ha en viss heterogenitet då endast en studie faktiskt visade att insulinkänsligheten förbättrades. Dessutom fanns vissa problem med precision och vissa problem med bias. Ovanstående resonemang resulterade i nedgradering av evidensstyrkan.

Evidensen för effektmåttet medicinering med insulin baseras på en RCT-studie. Evidensen för detta effektmått graderades till låg (++). Skälen till att evidensen inte bedömdes som hög (++++) eller medelhög (+++) var att det fanns vissa begränsningar för bias, följsamheten i grupperna var inte beskriven, det fanns inget publicerat studieprotokoll och det fanns vissa problem med precision. Då endast en studie bedömdes på effektmåttet fanns det en klar risk för publikationsbias. Ovanstående resonemang resulterade i nedgradering av evidensstyrkan.

Tabell 3. Evidensstyrka

Bedömda aspekter	Bedömning	Bedömning
Effektmått:	Insulinkänslighet (HOMA-IR)	Insulinmedicinering
Antal studier:	2 RCT (102 deltagare)	1 RCT (60 deltagare)
Risk för bias:	Vissa begränsningar* (?)	Vissa begränsningar* (?)
Överensstämmelse:	Viss heterogenitet (?)*	Ej tillämpligt (0)
Överförbarhet:	Ingen osäkerhet (0)	Ingen osäkerhet (0)
Precision:	Vissa problem* (?)	Vissa problem* (?)
Publikationsbias:	Inga problem (0)	Klar risk för publikationsbias** (-1)
Evidensstyrka:	Måttlig (+++)	Låg (++)

* Vissa begränsningar vid risk för bias, vissa problem med precision och viss heterogenitet ger frågetecken som i slutändan leder till nedgradering.

** Klar risk för publikationsbias ger nedgradering.

4. Diskussion

Syftet med översiktsartikeln är att undersöka det vetenskapliga underlaget för om zinksupplementering kan förbättra insulinkänsligheten hos gravida kvinnor med insulinresistens. Tre studier granskades och två studier användes vid bedömning av effektmåttens insulinkänslighet (HOMA-IR) (29, 30) och en studie vid bedömning av effektmåttet insulinmedicinering (32). En studie bedömdes ha hög studiekvalitet och två studier bedömdes ha medelhög studiekvalitet.

För effektmåttet insulinkänslighet (HOMA-IR) bedöms det vetenskapliga underlaget som måttligt (+++). I Karamali et al. visades en signifikant skillnad i insulinkänslighet mellan interventionsgruppen och kontrollgruppen hos gravida kvinnor med graviditetsdiabetes efter avslutad intervention. I Roshanravan et al. (30) visades ingen signifikant skillnad inom gruppen. Ingen slutsats kan dras från studien eftersom ingen statistisk mätning mellan grupperna har gjorts. Möjligheten för att en signifikant skillnad mellan grupperna skulle visas bedöms som låg då man studerar resultatet i studien. Ovanstående resonemang ligger till grund för bedömningen måttligt vetenskapligt underlag (+++). Då Karamali et al. (29) är en välgjord studie med hög kvalitet är framtida forskning av intresse inom området.

För effektmåttet insulinmedicinering bedöms det vetenskapliga underlaget som lågt (++). En studie ligger till grund för detta. Studien Behrashi et al. (32) visar att insulinmedicineringen ökade mindre i interventionsgruppen i jämförelse med kontrollgruppen. Medicinering minskade dock inte under perioden.

4.1 Metoddiskussion

I översiktsartikeln inkluderades endast artiklar skrivna på engelska, vilket kan vara en svaghet då artiklar på andra språk kan ha missats. RCT studier valdes ut då de bedöms ha högst pålitlighet (34).

Sökningar gjordes i tre olika databaser; Pubmed, Scopus och Cochrane. I alla tre studierna som valdes ut och inkluderades i sammanvägningen fanns det kontroller som fick placebobehandling (29, 30, 32). Detta ses som gynnsamt för studiekvaliteten då risken för selektions-, behandlings- och bedömningsbias reduceras. Litteraturgranskningen av studierna utfördes av två oberoende personer vilket kan ses som en styrka, men då granskarna är mindre erfarna av att skriva översiktsartiklar kan granskningsmallarna ha misstolkats vid granskning.

Relevansen är överförbar då supplementering både går att genomföra lokalt som globalt. Tydliga inklusion- och exklusionskriterier gjorde det lätt att begränsa sökningarna och välja ut relevanta studier.

4.2 Resultatdiskussion

I de olika studierna används olika interventionsdoser (se tabell 2). Dos – respons sambandet kan ha en inverkan på utfallet. Då doserna med zink skiljer sig stort mellan studierna kan

möjligtvis detta vara en förklaring till att Roshanravan et al. inte visade några signifikanta skillnader i HOMA-IR och att i Behrashi et al. inte minskade medicineringen med insulin i interventionsgruppen. Resultaten i studierna tyder på att dosen av zink har betydelse för insulinkänsligheten.

Olika former av zink (zinkglukonat och zinksulfat) används i studierna. Hur det fysiologiska upptaget skiljer sig mellan dem kan ha betydelse för gynnsamt utfall (35). I studien Wegmüller et al. (36) kompletterades barn med zinkglukonat, zinkcitrat eller zinkoxid. Resultatet visade en signifikant skillnad i absorptionen hos grupperna som kompletterades med zinkglukonat och zinkcitrat än hos gruppen som kompletterades med zinkoxid (36). Zinksulfat användes inte som komplettering i studien på grund av dess bittra eftersmak som var svår att dölja (36).

Olika mätmetoder används i studierna. I två studier används det gemensamma måttet, HOMA-IR (29, 30) och i den tredje studien används medicinerings av insulin som utfall (32). Ett gemensamt utfallsmått hade varit att föredra, men då det inte finns några fler studier att tillgå i nuläget inom ämnet får dessa studier ligga till grund för resultatet.

Studierna som analyserats är skrivna av tre olika forskarlag. Det kan ses som positivt, då inte samma personer kan ha påverkat studierna.

I en av studierna är gruppstorleken acceptabel då man gjort en statistisk power beräkning för att kunna påvisa en skillnad mellan grupperna om en sådan skillnad finns (29, 34). I de två andra studierna har man inte gjort någon power beräkning vilket kan ses som en svaghet för dessa studier (30, 32). Medianåldern i samtliga tre studier är likartade och grupperna är sammansatta på ett likartat sätt (29, 30, 32). Karamali et al. (29) matchar sina studiedeltagare avseende BMI och graviditetsvecka, Behrashi et al. (32) matchar sina studiedeltagare avseende graviditetsvecka och Roshanravan et al. (30) beskriver inte hur de matchar sina studiedeltagare. Baslinjevariablerna i intervention- och kontrollgruppen är liknande vilket förstärker studiekvaliten i alla tre studierna (29, 30, 32). Skillnader i studierna är att i två av dem hade kvinnorna graviditetsdiabetes, en med insulinbehandling och en utan (29, 32) och i en studie har kvinnorna pre-diabetes (IGT) (30). Grad av insulinresistens kan ha betydelse för resultatet i översiktsartikeln. Om man har en kraftigt nedsatt glukostolerans kan den möjligtvis påverkas lättare av zinksupplettering än om man bara har delvis nedsatt glukostolerans. Önskvärt hade varit om alla studiedeltagare i interventionsgrupperna haft diagnosen graviditetsdiabetes. Dessutom är två studier dubbelblindade och en enkelblindad. I studier där man använder komplettering är det inte svårt att både studiedeltagarna och utvärderarna är blindade vilket författarna till översiktsartikeln hade önskat.

Följsamheten i två studier beskrivs som god (29, 30). I studien Karamali et al. (29) skickades sms varje dag under intervention för att deltagarna inte skulle glömma sina zinksupplement och förpackningar samlades in efter avslutad intervention. I studien Roshanravan et al. (30) ringdes studiedeltagarna upp varje vecka och besöktes i hemmet under interventionen för att de inte skulle glömma ta sina zinksupplement. Fördelen med komplettering i studier

jämfört med kostintervention är att det är enkelt för studiedeltagarna att utföra. Då dessa studier är enkla att blinda är följsamheten i båda grupper ofta god i jämförelse med studier där man använder kostintervention.

Bortfallet i två studier är lågt i förhållande till studiepopulationen och i en studie beskrivs inget bortfall. Bortfallsbias bedöms därför som lågt i samtliga studier. Detta ses som en fördel då följsamheten i samtliga studier beskrivs som god. I Karamali et al. (29) beskrivs att inga biverkningar och komplikationer uppstått hos studiedeltagarna under interventionen av zinksupplementering. De två andra studierna beskriver inte hur zinksupplementeringen påverkar studiedeltagarna (30, 32). Överdoser med zinksupplementering i form av kosttillskott under en längre period kan främst ge symtom från mag- och tarmkanalen (14).

Insulinkänsligheten hos kvinnor med insulinresistens som supplementeras med zink kan förbättras enligt Karamali et al. (29). Då Behrashi et al. (32) beskriver att medicinerings av insulin ökar mindre i interventionsgruppen jämfört med kontrollgruppen tyder resultatet på att zinksupplementering kan ha en gynnsam effekt. I Roshanravan et al. (30) visas ingen signifikant skillnad. Därför kan ingen slutsats dras utifrån denna studie. Författarna till översiktsartikeln önskar att samtliga studier hade varit utformade på ett mer likartat sätt.

Det är svårt att uttala sig om vilken dos av zink som skulle ge fördelaktiga effekter på insulinkänslighet. I Roshanravan et al. (30) supplementeras kvinnorna med endast 30 mg zinkglukonat (3,9 mg zink) och i Behrashi et al. (32) används 25 mg zinksulfat (5,7 mg zink). Doserna kan möjligen ha varit för låga för att förbättra insulinkänsligheten. I Karamali et al. (29) supplementeras kvinnorna med 233 mg zinkglukonat (30 mg zink) och en förbättring i insulinkänslighet visas. I en annan studie skriven av Cunningham et al. (37) supplementeras studiedeltagarna som har insulinberoende diabetes mellitus typ 1 med 50 mg zink i 28 dagar. Detta resulterade i en signifikant förhöjning av HbA1c vilket kan tyda på att för höga zinkdoser kan ha en negativ inverkan och därmed ge en motsatt effekt (37). I Al-Marroof et al. (38) supplementerades studiedeltagarna som har diabetes typ 2 med zinksulfat (30 mg zink) i 12 veckor. Detta resulterade i att den glykemiska kontrollen förbättrades då HbA1c minskade. I Gomez-Garcia et al. (39) fick studiedeltagarna som endast inkluderade överviktiga män 100 mg zinksulfat (23 mg zink) per dag i fyra veckor, samt i Soheilykhah et al. (40) fick studiedeltagarna som både var friska kvinnor och män samt släkt till personer med diabetes mellitus 50 mg zinksulfat (11 mg zink) per dag i 12 veckor. Efter intervention fanns inga signifikanta förändringar i insulinkänslighet i både Gomez-Garcia et al. (39) och Soheilykhah et al. (40). Vilken dos av zink som kan ge effekt eller om det verkligen ger någon effekt behöver utvärderas och forskas mer på innan en rekommendation kan ges.

4.4 Miljö och etik

Enligt de Nordiska näringsrekommendationerna är intaget av zink rekommenderat till nio mg per dag för gravida kvinnor (14). Enligt de Nordiska näringsrekommendationerna (14) finns det ingen övre gräns (UL) då det krävs mer forskning om långtidseffekten hos människor. Hur fostret påverkas av höga doser zink borde utredas mer ingående innan en rekommendation för att förbättra insulinkänsligheten hos gravida kvinnor med

insulinresistens fastställs. En metanalys gjord på 21 RCT-studier med 17000 kvinnor och deras barn visade en signifikant minskning av för tidig födelse vid supplementering med zink (41). Ingen annan märkbar effekt med zinksupplementering såsom neonatal dödlighet, medelgraviditetslängd eller fostertillväxt påvisades (41). Zinkdoserna i studierna varierade från 5 mg till 44 mg. Enligt studien verkar det inte finnas några skadliga effekter med zinksupplementering vid graviditet. Som tidigare nämnts kan graviditetsdiabetes påverka fostret negativt. Om zinksupplementering till gravida kvinnor med insulinresistens kan öka insulinkänsligheten och samtidigt minska biverkningar hos fostret vore detta positivt. Då det fortfarande finns ett begränsat underlag är framtida forskning önskvärt inom området.

Ur miljösynpunkt är zinksupplementering gynnsamt jämfört med ett intag med zink via kosten då livsmedelskällor rika på zink främst består av animaliska produkter. I nuläget vet man inte vilken dos av zink som skulle vara gynnsam. För att uppnå zinkrekommendationen för befolkningen krävs ingen supplementering (14). Det är när doserna ökar som exempelvis vid en framtida rekommendation för gravida kvinnor med insulinresistens som det kan vara svårt att få i sig tillräckligt med zink enbart via kosten (14).

De granskade studierna är gjorda i Iran. Graviditetsdiabetes är ett sjukdomstillstånd som förekommer i hela världen. Överförbarheten är relevant och supplementering med zink kan ske världen över.

Då översiktsartikeln bara inkluderar gravida kvinnor finns det inget underlag för att diskutera genusperspektivet.

5. Slutsats

Det finns måttlig (+++) evidens för att zinksupplementering förbättrar insulinkänsligheten och låg (++) evidens att medicinering med insulin minskar hos gravida kvinnor med insulinresistens. Efter bedömning av litteraturen som granskats i studien anser översiktsartikelns författare att det saknas grund för att i nuläget rekommendera zinksupplementering för att förbättra insulinkänsligheten hos gravida kvinnor med insulinresistens. Då det bara finns en studie som visar resultat på effektmåttet insulinkänslighet anser författarna att fler välgjorda studier med fler studiedeltagare behövs för att kunna utvärdera effekten av zinksupplementering. Dos av zink och duration behöver också fastställas om framtida zinksupplementering kan rekommenderas hos gravida kvinnor med insulinresistens.

6. Referenser

1. Socialstyrelsen. Gränsvärden för graviditetsdiabetes. Stockholm: Socialstyrelsen; 2015. 2015-6-52.
2. Butte NF. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: Normal compared with gestational diabetes mellitus. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2000;71(5 SUPPL.):1256S-61S.
3. American Diabetes Association. After delivery [Internet]. 2013 [uppdaterad 2013-11-05; citerad 2016-03-25] Hämtad från: <http://www.diabetes.org/living-with-diabetes/complications/pregnancy/after-delivery.html?referrer=https://www.google.se/>.
4. World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. Geneva: World Health Organization (WHO); 2006.
5. Metzger BE, Contreras M, Sacks DA, Watson W, Dooley SL, Foderaro M, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(19):1991-2002.
6. Ali S, Dornhorst A. Diabetes in pregnancy: health risks and management. *Postgraduate medical journal*. 2011;87(1028):417-27.
7. Benhalima K, Devlieger R, Van Assche A. Screening and management of gestational diabetes. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2015;29(3):339-49.
8. Marcia Nelms KS, Karen Lacey, Sara Long Roth. Nutrition therapy and pathophysiology. 2nd edition. Wadsworth: cengage learning; 2011.
9. Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics*. 2005;115(3):e290-6.
10. Graviditetsregistret. Graviditetsregistret Årsrapport 2014. Stockholm: Karolinska universitetssjukhuset; 2014.
11. Ijas H, Morin-Papunen L, Keranen AK, Bloigu R, Ruokonen A, Puukka K, et al. Pre-pregnancy overweight overtakes gestational diabetes as a risk factor for subsequent metabolic syndrome. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2013;169(5):605-11.
12. Beletate V, El Dib RP, Atallah AN. Zinc supplementation for the prevention of type 2 diabetes mellitus. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2007(1):Cd005525.
13. Wiernsperger N, Rapin J. Trace elements in glucometabolic disorders: an update. *Diabetology & metabolic syndrome*. 2010;2:70.
14. Nordic Nutrition Recommendations 2012: Integrating nutrition and physical activity. Copenhagen: Nordic council of Ministers; 2014.
15. Lillemor Abrahamsson, Agneta Andersson och Gerd Nilsson. Näringslära för högskolan. 6:e rev. Uppl. Stockholm: Liber; 2013.
16. Chausmer AB. Zinc, insulin and diabetes. *Journal of the American College of Nutrition*. 1998.
17. Dunn MF. Zinc-ligand interactions modulate assembly and stability of the insulin hexamer- a review. *Biometals : an international journal on the role of metal ions in biology, biochemistry, and medicine*. 2005;18(4):295-303.
18. Sun Q, van Dam RM, Willett WC, Hu FB. Prospective study of zinc intake and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes care*. 2009;32(4):629-34.
19. Haase H, Maret W. Protein tyrosine phosphatases as targets of the combined insulinomimetic effects of zinc and oxidants. *Biometals: an international journal on the role of metal ions in biology, biochemistry, and medicine*. 2005;18(4):333-8.

20. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes care*. 2004;27(6):1487-95.
21. Muniyappa R, Lee S, Chen H, Quon MJ. Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2008;294(1):E15-26.
22. Kelishadi R, Hashemipour M, Adeli K, Tavakoli N, Movahedian-Attar A, Shapouri J, et al. Effect of zinc supplementation on markers of insulin resistance, oxidative stress, and inflammation among prepubescent children with metabolic syndrome. *Metabolic syndrome and related disorders*. 2010;8(6):505-10.
23. Capdor J, Foster M, Petocz P, Samman S. Zinc and glycemic control: a meta-analysis of randomised placebo controlled supplementation trials in humans. *Journal of trace elements in medicine and biology: organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)*. 2013;27(2):137-42.
24. Jayawardena R, Ranasinghe P, Galappaththy P, Malkanthi RLDK, Constantine GR, Katulanda P. Effects of zinc supplementation on diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetology and Metabolic Syndrome*. 2012;4(1).
25. Seet RCS, Lee CYJ, Lim ECH, Quek AML, Huang H, Huang SH, et al. Oral zinc supplementation does not improve oxidative stress or vascular function in patients with type 2 diabetes with normal zinc levels. *Atherosclerosis*. 2011;219(1):231-9.
26. Jansen J, Karges W, Rink L. Zinc and diabetes-clinical links and molecular mechanisms. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2009;20(6):399-417.
27. Socialstyrelsen. Nationella gränsvärden för graviditetsdiabetes [Internet]. 2015 [citerad 2016-03-25] Hämtad från: <https://www.socialstyrelsen.se/nyheter/2015mars/nationellagransvardenforgraviditetsdiabetes>
28. Karolinska institutet. Svensk MeSH [Internet]. [citerad 2016-03-25] Hämtad från: <https://mesh.kib.ki.se/>
29. Karamali M, Heidarzadeh Z, Seifati SM, Samimi M, Tabassi Z, Hajjajafari M, et al. Zinc supplementation and the effects on metabolic status in gestational diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Diabetes Complications*. 2015;29(8):1314-9.
30. Roshanravan N, Alizadeh M, Hedayati M, Asghari-Jafarabadi M, Mesri Alamdari N, Anari F, et al. Effect of zinc supplementation on insulin resistance, energy and macronutrients intakes in pregnant women with impaired glucose tolerance. *Iranian journal of public health*. 2015;44(2):211-7.
31. Karamali M, Heidarzadeh Z, Seifati SM, Samimi M, Tabassi Z, Talaee N, et al. Zinc Supplementation and the Effects on Pregnancy Outcomes in Gestational Diabetes: a Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology and German Diabetes Association*. 2016;124(1):28-33.
32. Mahdian M, Behrashi M, Aliasgharzadeh A. Effects of zinc supplementation on glycemic control and complications of gestational diabetes. *Pakistan Journal of Medical Sciences*. 2011;27(5):1203-6.
33. Statens beredning för medicinsk utredning. Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier [Internet]. 2014 [citerad 2016-03-10]. Hämtad från: http://www.sbu.se/globalassets/ebm/metodbok/mall_randomiserade_studier.pdf
34. Statens beredning för medicinsk utredning. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården: En handbok. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utredning, SBU; 2014.

35. Barrie SA, Wright JV, Pizzorno JE, Kutter E, Barron PC. Comparative absorption of zinc picolinate, zinc citrate and zinc gluconate in humans. *Agents and actions*. 1987;21(1-2):223-8.
36. Wegmuller R, Tay F, Zeder C, Brnic M, Hurrell RF. Zinc absorption by young adults from supplemental zinc citrate is comparable with that from zinc gluconate and higher than from zinc oxide. *The Journal of nutrition*. 2014;144(2):132-6.
37. Cunningham JJ, Fu A, Mearkle PL, Brown RG. Hyperzincuria in individuals with insulin-dependent diabetes mellitus: concurrent zinc status and the effect of high-dose zinc supplementation. *Metabolism: clinical and experimental*. 1994;43(12):1558-62.
38. Al-Maroofof RA, Al-Sharbatti SS. Serum zinc levels in diabetic patients and effect of zinc supplementation on glycemic control of type 2 diabetics. *Saudi medical journal*. 2006;27(3):344-50.
39. Gomez-Garcia A, Hernandez-Salazar E, Gonzalez-Ortiz M, Martinez-Abundis E. Effect of oral zinc administration on insulin sensitivity, leptin and androgens in obese males. *Revista medica de Chile*. 2006;134(3):279-84.
40. Soheilykhah et al. The Effect of Zinc Supplementation on Serum Adiponectin Concentration and Insulin Resistance in First Degree Relatives of Diabetic Patients. 2012.
41. Ota E, Mori R, Middleton P, Tobe-Gai R, Mahomed K, Miyazaki C, et al. Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015;2:Cd000230.